



TITLE:

(特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 急性単純性膀胱炎に対するPivmecillinam(Melysin錠)の治療経験

AUTHOR(S):

浅井, 保正; 原, 孝子; 可世木, 成明; 蜷川, 映巳; 友田, 豊; 徳橋, 弥三郎; 河合, 義雄; ... 風戸, 貞之; 酒向, 誠; 入山, 博

CITATION:

浅井, 保正 ...[et al]. (特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 急性単純性膀胱炎に対するPivmecillinam(Melysin錠)の治療経験. 泌尿器科紀要 1980, 26(特集号): 45-49

ISSUE DATE:

1980-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122801>

RIGHT:

〔泌尿紀要26巻特集号〕
1980年8月

急性単純性膀胱炎に対する Pivmecillinam (Melysin® 錠) の治療経験

名古屋大学医学部産婦人科学教室

浅井保正・原孝子・可世木成明

嵯川映已・友田豊

安城更生病院

徳橋弥三郎・河合義雄

中京病院

佐原金吾・唐沢哲郎

愛北病院

稲垣寿雄・夫馬昌一

半田市民病院

後藤英・今井信昭

中部労災病院

林治生・紀平正道

常滑市民病院

東郷市太郎

名古屋掖済会病院

丸山孝夫

臨港病院

早川潤一

袋井市民病院

木村隆

名古屋第一赤十字病院

風戸貞之・酒向誠・入山博

CLINICAL EXPERIENCE OF PIVMECILLINAM (MELYSIN® TABS.) IN THE TREATMENT OF ACUTE SIMPLE CYSTITIS

Yasumasa ASAI, Takako HARA, Shigeaki KASEKI,

Terumi NINAGAWA and Yutaka TOMODA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Yasaburo TOKUHASHI and Yoshio KAWAI

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Anjo Kosei Hospital, Anjo

Kingo SAHARA and Tetsuro KARASAWA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Social Insurance Chukyo Hospital, Nagoya

Hisao INAGAKI and Masakazu FUMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Aihoku Hospital, Konan

Ei GOTO and Nobuaki IMAI

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Handa City Hospital, Handa

Haruo HAYASHI and Masamichi KIHARA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Chubu Rosai Hospital, Nagoya

Ichitaro TOGO

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Tokoname City Hospital, Tokoname

Takao MARUYAMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya Ekisaikai Hospital, Nagoya

Jun'ichi HAYAKAWA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Rinko Hospital, Nagoya

Takashi KIMURA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuroi City Hospital, Fukuroi

Sadayuki KAZETO, Makoto SAKOH and Hiroshi IRIYAMA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya First Red Cross Hospital, Nagoya

200mg of Melysin was administered daily for 3 to 7 days to 86 acute cystitis cases. Clinical efficacy of Melysin was evaluated in 49 cases and the rate of excellently, moderately and poorly responded cases was 51%, 47% and 2% respectively. *E. coli* was isolated in 71% cases (35 strains). *Klebsiella*, *Enterococcus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* and *S. faecalis* were also isolated. Among 10 strains of ABPC-resistant *E. coli*, 6 strains were susceptible to Mecillinam, while among 6 Mecillinam-resistant *E. coli* strains, only 2 strains were susceptible to ABPC.

Side-effects were observed in 4 cases out of 86 cases, which were very mild ones.

1. はじめに

産婦人科外来において、女性生殖器と泌尿器との解剖学的位置関係から、成熟婦人の尿路感染症の治療を求められることが多い。一方、広範囲 spectrum を有する抗生物質の使用増加は、菌自体の耐生化をもたらしとともに菌交代現象なども出現し、抗生物質の選択に際しては深い配慮を必要とする。

著者は最近市販された Melysin® 錠 (PMPC) を急性単純性膀胱炎の患者に投与し、現在、泌尿器科領域で採用されている UTI 薬効評価基準に従って、その治療評価を行なったので報告する。

2. 治療対象および方法

名古屋大学産婦人科および関連病院10施設の産婦人科外来を1978年9月より1979年6月までの9カ月間に訪れた、排尿痛を主訴とし、10 cell/hpf 以上の膿尿、 10^4 cfu/ml 以上の細菌尿を有し、発症から2週間以内の急性単純性膀胱炎の患者を対象とし、Melysin® 錠 50 mg \times 4/day を3~7日間投与した。86症例について投薬がなされたが、上記の基準に合致するものは年齢22歳から57歳までの49例であり、薬剤の有効性解析対象とした。他に薬剤の服用はしたが基準に合致しなかった37例を含めて安全性解析対象とした。

3. 臨床効果判定法および検査法

臨床効果の判定に際しては、薬剤投与前、投与開始

後3~4日目および7日目に臨床症状の問診、尿沈渣、尿中細菌定量培養を行ない、各検出菌について PMPC, ABPC, CEX, NA の感受性テストを施行し、総括的治療効果は UTI 薬効評価基準 (第2版) に従って判定した。採尿法はカテーテル尿によった。副作用については服用前後の自覚症状の問診ならびに服用前後の血液性状、生化学的検査を行ない検討した。

4. 治療成績

UTI 薬効評価基準に従って Melysin® 錠の総括的臨床効果を判定するに、症状としての排尿痛の消失率は76%、細菌消失率80%、膿尿の消失率80%であり、著効例は49例中25例 (51%)、有効例23例 (47%)、無効例1例 (2%) で、著効と有効を加えた有効率は98%とその臨床効果を認めた (Table 1)。

また排尿痛以外に頻尿および残尿感における症状の消失はそれぞれ72%と89%であった (Table 2)。

投与後3日目における細菌尿不変症例は2例に認め、*P. mirabilis* 10^5 /ml の有効例1例と *E. coli* 10^6 /ml の無効例1例であり、後者には他剤の投与を行なった。

検出した49菌種のうち、*E. coli* 35株 (71%) と最も多く、ついで *Klebsiella* 6株 (12%)、*Enterococcus* および *Staph. epidermidis* 3株そして *P. mirabilis*, *Strept. faecalis* 各1株であった (Table 3)。

Melysin 投与後3日目においても継続して認めた *E. coli* は35株中3株、*Enterococcus*, *P. mirabilis* 各1株

Table 1. 総括的臨床効果

排 尿 痛		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に対する効果
膿	尿	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	
細菌尿	陰 性 化	25	3		8	1	1		1		39 (80%)
	減少 (菌交代)	5	2	1							8 (16%)
	不 変	1								1	2 (4%)
排尿痛に対する効果		37 (76%)			10 (20%)			2 (4%)			総症例
膿尿に対する効果		39 (80%)			7 (14%)			3 (6%)			49

□ 著効25 (51%) ▨ 有効23 (47%) ▩ 無効1 (2%) 臨床効果48/49 (98%)

Table 2. Melysin服用後の症状別効果

症状	陰性率 陰性数/症例数(%)
排 尿 痛	37/49 (76%)
頻 尿	34/47 (72%)*
残 尿 感	43/48 (89%)*

*未検査あり

Table 3. 起炎菌別Melysinの臨床効果(UTI基準)

分 離 菌	著 効	有 効	無 効
<i>E. coli</i>	21	13(2)	1(1)
<i>P. mirabilis</i>		1(1)	
<i>Klebsiella</i>	2	4	
<i>Enterococcus</i>	1	2(1)	
<i>Staph. epidermidis</i>	1	2	
<i>Strept. faecalis</i>		1	
計	25	23	1

()は3日目以降も服用を継続した

Table 4. 薬剤投与後新たに出現した菌

分 離 菌	分離菌株数(%)
<i>Strept. faecalis</i>	6 (60%)
<i>Staph. epidermidis</i>	2 (20%)
<i>Enterococcus</i>	1 (10%)
<i>Genus micrococcus</i>	1 (10%)
計	10(100%)

であり、*E. coli* の除菌率は91.4%であった。薬剤投与後新たに出現した菌株をみると *Strept. faecalis* 6株、*Staph. epidermidis* 2株、*Enterococcus*、*Genus micrococcus* の各1株であった (Table 4)。

検出菌の感受性と その3日目における 消長をみた

(Table 5)。薬剤の感受性を MIC により $<3 \mu\text{g/dl}$ を (卅), $3 \leq <15 \mu\text{g/dl}$ を (+), $15 \leq <60 \mu\text{g/dl}$ を (十), $\geq 60 \mu\text{g/dl}$ を (-) として区分すると *E. coli* では35株中24株 (68.5%) が (卅) を示したが、(-) の例も6株 (17%) あった。しかしそのうち5株が3月目に菌の消失を認め、MIC から推測される効果とは一致しなかった。

起因菌別に Melysin の臨床効果をみると *E. coli* では35例中21例 (61%) に著効、13例 (37%) に有効であり、無効例は1例であった。その他の起因菌では14例中著効4例 (28%), 有効10例 (28%) であった。全体として著効25例 (51%), 有効23例 (47%), 無効1例 (2%) であった。

最近第1次選択剤として常用される内服抗生物質のうち ABPC, CEX, NA の感受性テストと PMPC の感受性テストを *E. coli* および *Klebsiella* について比較してみた (Table 6)。*E. coli* では PMPC 77%, ABPC 52%, CEX 88%, NA 85% で *Klebsiella* では PMPC 33%, ABPC 33%, CEX 50%, NA 50% であった。ABPC 感受性テスト陰性の *E. coli* 10株のうち4株は PMPC 感受性テスト陰性であったが、6株に (卅) を認めた。また逆に、PMPC 感受性テスト陰性の6株中2株は ABPC 感受性 (卅) であった。

副作用に関しては胃部不快感1例、外陰部掻痒症2例、下腹部痛1例と計4例 (8%) に認めた。服薬を中止した例は下腹部痛を訴えた患者が1錠服薬後中止している。また投与前後に血液性状ならびに生化学的検査を施行したが白血球数の減少を除いては認めるべき変化を示さなかった (Table 7)。

5. 考 察

pivmecillinam (PMPC) は1972年 Lund らにより開発された経口用合成ペニシリン剤で Fig. 1 のごとき化学構造を持ち、6-APA の誘導体ではあるが6位

Table 5. 薬剤感受性(Disc)と細菌学的消長 陰性化株数/分離菌

分 離	卅	+	十	-	計
<i>E. coli</i>	22/24	3/3	3/3	5/6	32/35(91.4%)
<i>Klebsiella</i>		2/2	4/4		6/6
<i>Enterococcus</i>		2/2		0/1	2/3
<i>P. mirabilis</i>			0/1		0/1
<i>Staph. epidermidis</i>		1/1	2/2		3/3
<i>Strept. faecalis</i>			1/1		1/1
計	22/24	8/8	9/10	5/7	44/49(89.7%)

Table 6. *E. coli*と*Klebsiella*の
PM-PC, AB-PC, CEX, NAに対する感受性相関

	PM-PC				AB-PC				CEX				NA			
	冊	冊	+	-	冊	冊	+	-	冊	冊	+	-	冊	冊	+	-
<i>E. coli</i>	24	3	2	6	19	3	3	10	27	4	4	—	24	6	4	1
35株	(77%)				(63%)				(89%)				(86%)			
<i>Kleb.</i>	—	2	4	—	1	1	3	1	2	1	3	—	2	1	3	—
6株	(33%)				(33%)				(50%)				(50%)			

Table 7. Melysin投与前後の血液動態

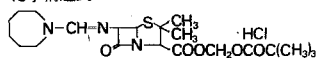
検査項目	治療前(平均)	治療後(平均)
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	358.0	333.0
Hb (g/dl)	10.9	10.0
Ht (%)	32.2	38.5
WBC (×100/mm ³)	71.5	52.0
Plat. (×10 ⁴ /mm ³)	24.9	21.8
GOT (unit)	14.0	15.0
GPT (unit)	37.0	13.0
ALP (unit)	14.6	21.8
BUN (mg/dl)	11.6	10.5
Creatinin (mg/dl)	0.67	0.68
N (mEq/l)	139.0	139.0
K (mEq/l)	3.9	3.6
Cl (mEq/l)	104.0	104.0
BSR (/hour)	22.2	77.6

Fig. 1. Melysinの性状

化学名

Pivaloyloxymethyl(2S,5R,6R)-6-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)methylene>amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate hydrochloride

化学構造式



分子式・分子量

C₂₁H₃₃N₃O₅S·HCl: 476.03

の側鎖が amidino 結合しており、従来のペニシリン剤の acyl 結合とは異なるところが化学構造上の新規点といわれている¹⁾。PMPC 自体は抗菌活性を示さず、腸管より吸収される時に壁内の非特異的エステラーゼにより加水分解をうけ mecillinam (MPC) となり、これが抗菌作用を発揮する²⁾。抗菌力はグラム陽性菌よりグラム陰性菌に対して強く、尿路感染症の起因菌として考えられる *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* などに有効であり、その薬理作用機序は従来の penicillin とは全く異なるために ABPC の耐性菌にも有効であると言われている。また他剤との相乗効果についても報告されている³⁻⁴⁾。

昨今の化学療法剤の開発は目覚ましく、それらを臨

床の場で応用する機会が増えているが、その治療効果を正しく評価し、普遍化する方法として UTI 薬効評価基準が泌尿器科領域で採用されている。今回、著者もこれに従って Melysin の臨床効果を検討した。

総括的臨床効果において有効率98%と非常に高い成績を示した。これは著者が治験対象を外来患者に限定し、比較的早期の急性症例が集積されたためでもある。因みに石神らは93.3%⁵⁾、金尾らは90.5%の有効率を報告している⁶⁾。検出菌株の71.4%が *E. coli* であり、その UTI 基準による有効率は97%であった。無効の1株は CEX, NA には感受性を有していたが ABPC には感受性を有していなかった。また35菌株中24株(68.5%)が MIC <3 μg/dl にあり、77%が 15 μg/dl > にあった。ABPC 感受性テスト陰性の *E. coli* 10株のうち6株に PMPC 感受性テスト(冊)を認めた。これは本剤が ABPC 耐性例に有効であるという報告を支持するものと思われる。著者の治験では PMPC が CEX, NA に比して秀れているという結果は得られなかったが、黒川らは抗菌力において PMPC が NA に比し秀れていたと報告している⁷⁾。

本剤の副作用は軽度であり、その大部分は胃腸障害で、中止に至るものは少ないと言われている⁸⁾。著者は胃部不快感1例、外陰部掻痒2例、下腹部痛1例と8%に認めた。服薬中止例は1例であった。

6. ま と め

1. 49症例における Melysin® 錠の臨床効果は著効51%、有効47%、無効2%であり、有効率98%であった。

2. 検出菌株は *E. coli* 35株(71%)と最も多く、ついで *Klebsiella* 6株、*Enterococcus* と *Staph. epidermidis* 各3株、*P. mirabilis*, *Staph. faecalis* 各1株であった。

3. ABPC 感受性テスト陰性例10例中6例に PMPC 感受性陽性を認め、また PMPC 感受性陰性の6例中2例に ABPC 感受性陽性例を認めた。

4. 86例中、胃部不快感1例、下腹部痛1例、外陰部掻痒2例の副作用を認めた。

文 献

- 1) Lund, F. and Tybing, L.: Nature New Biology, **236**: 135, 1972.
- 2) Park, J. T. et al.: Biochem, Biophys. Res. Commun., **51** (4): 863, 1973.
- 3) 西田 実・ほか：臨床と細菌, **6** (3): 235, 1979.
- 4) 生方公子・ほか：Chemotherapy, **26** (3): 351, 1978.
- 5) 小酒井 望・ほか：Chemotherapy, **25** (1): 20, 1977.
- 6) 石神襄次・ほか：Chemotherapy, **25** (1): 323, 1977.
- 7) 金尾昌明・ほか：産婦人科の世界, **31** (12): 1269, 1979.
- 8) 黒川一男・ほか：Jap. J. Antibiotics, **31** (12): 701, 1978.